

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tegsedi 284 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 284 mg ινοτερσένης (ως νάτριο).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση)

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα (pH 7,5 - 8,8)

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tegsedi ενδείκνυται για τη θεραπεία πολυνευροπάθειας σταδίου 1 ή σταδίου 2 σε ενήλικες ασθενείς με κληρονομική αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη (hATTR).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει και να διατηρείται υπό την καθοδήγηση ενός γιατρού πεπειραμένου στην αντιμετώπιση ασθενών με κληρονομική αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 284 mg ινοτερσένης μέσω υποδόριας ένεσης. Οι δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται μία φορά κάθε εβδομάδα. Για συνέπεια της χορήγησης δόσεων, θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να λαμβάνουν την ένεση την ίδια ημέρα κάθε εβδομάδα.

Ρύθμιση δόσης σε περίπτωση μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων

Η ινοτερσένη σχετίζεται με μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων, οι οποίες ενδέχεται να καταλήξουν σε θρομβοπενία. Η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με τις εργαστηριακές τιμές ως εξής:

Πίνακας 1. Παρακολούθηση αριθμού αιμοπεταλίων και συστάσεις θεραπείας για ινοτερσένη

Αριθμός αιμοπεταλίων (x10 ⁹ /L)	Συχνότητα παρακολούθησης	Χορήγηση δόσεων
> 100	Κάθε 2 εβδομάδες	Η εβδομαδιαία χορήγηση δόσεων θα πρέπει να συνεχιστεί.
≥ 75 έως < 100*	Κάθε εβδομάδα	Η συχνότητα χορήγησης δόσεων θα πρέπει να μειωθεί σε 284 mg κάθε 2 εβδομάδες

Αριθμός αιμοπεταλίων (x10 ⁹ /L)	Συχνότητα παρακολούθησης	Χορήγηση δόσεων
< 75*	Δύο φορές την εβδομάδα μέχρι 3 διαδοχικές τιμές άνω του 75, κατόπιν εβδομαδιαία παρακολούθηση.	Η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι 3 διαδοχικές τιμές > 100. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, η συχνότητα δόσεων θα πρέπει να μειωθεί σε 284 mg κάθε 2 εβδομάδες.
< 50‡†	Δύο φορές την εβδομάδα μέχρι 3 διαδοχικές τιμές άνω του 75, κατόπιν εβδομαδιαία παρακολούθηση. Εξετάστε το ενδεχόμενο πιο συχνής παρακολούθησης εάν υπάρχουν παρόντες επιπλέον παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία.	Η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι 3 διαδοχικές τιμές > 100. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, η συχνότητα δόσεων θα πρέπει να μειωθεί σε 284 mg κάθε 2 εβδομάδες. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης κορτικοστεροειδών εάν υπάρχουν παρόντες επιπλέον παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία.
< 25†	Ημερησίως μέχρι 2 διαδοχικές τιμές άνω του 25. Κατόπιν, παρακολούθηση δύο φορές την εβδομάδα μέχρι 3 διαδοχικές τιμές άνω του 75. Κατόπιν, εβδομαδιαία παρακολούθηση μέχρι τη σταθεροποίηση.	Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Συνιστώνται κορτικοστεροειδή.

* Εάν η επακόλουθη εξέταση επιβεβαιώσει το αποτέλεσμα της αρχικής εξέτασης, τότε η συχνότητα παρακολούθησης και η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να ρυθμιστεί όπως συνιστάται στον πίνακα.

‡ Οι επιπλέον παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία περιλαμβάνουν ηλικία > 60 ετών, λήψη αντιπηκτικών αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών προϊόντων, και πρότερο ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας

† Συνιστάται ένθερμα, εκτός από την περίπτωση που αντενδείκνυνται τα κορτικοστεροειδή, ο ασθενής να λαμβάνει θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή προκειμένου να αντιστρέψει τη μείωση των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία με την ινότερσένη λόγω αριθμού των αιμοπεταλίων κάτω από 25 x 10⁹/L δεν θα πρέπει να ξεκινούν εκ νέου τη θεραπεία.

Δόσεις που παραλήφθηκαν

Εάν παραλειφθεί η δόση της ινότερσένης, τότε η επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν, εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι εντός δύο ημερών, οπότε σε αυτή την περίπτωση η δόση που παραλείφθηκε θα πρέπει να παρακαμφθεί και η επόμενη δόση να χορηγηθεί σύμφωνα με το πρόγραμμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η ινότερσένη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με λόγο πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) ή εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) < 45 ml/λεπτό/1,73m² (βλ. παράγραφο 4.3).

Εξαιτίας του κινδύνου σπειραματονεφρίτιδας και πιθανής πτώσης της νεφρικής λειτουργίας, οι UPCR και eGFR θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ινότερσένη (βλ.

παράγραφο 4.4). Εάν επιβεβαιωθεί οξεία σπειραματονεφρίτιδα, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής της θεραπείας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η ινοτερσένη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος

Η ινοτερσένη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος. Επομένως, συνιστάται να διακόπτεται η χορήγηση δόσεων ινοτερσένης σε άτομα που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ινοτερσένης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια χρήση μόνο.

Η πρώτη ένεση που χορηγείται από τον ασθενή ή τον παροχέα φροντίδας θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την καθοδήγηση ενός κατάλληλα ειδικευμένου επαγγελματία υγείας. Οι ασθενείς ή/και οι παροχείς φροντίδας θα πρέπει να έχουν εκπαιδευτεί στην υποδόρια χορήγηση του Tegsedī.

Οι θέσεις ένεσης περιλαμβάνουν την κοιλιά, το άνω τμήμα των μηρών, ή το άνω εξωτερικό μέρος του βραχίονα. Είναι σημαντικό να εναλλάσσετε τις θέσεις ένεσης. Εάν η ένεση γίνει στο άνω μέρος του βραχίονα, η ένεση θα πρέπει να χορηγηθεί από κάποιο άλλο άτομο. Η ένεση θα πρέπει να αποφεύγεται στην περιφέρεια της μέσης και σε άλλα σημεία όπου ενδέχεται να υπάρξει πίεση ή τριβή από το ρουχισμό. Το Tegsedī δεν θα πρέπει να ενίεται σε περιοχές με δερματική νόσο ή βλάβη. Σημεία με δερματοστιξίες και ουλές θα πρέπει επίσης να αποφεύγονται.

Η προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να αφηθεί να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου πριν από την ένεση. Θα πρέπει να αφαιρείται από τον ψυχόμενο χώρο φύλαξης τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από τη χρήση. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλες μέθοδοι θέρμανσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Αριθμός αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9 / L$ πριν από τη θεραπεία.

Λόγος πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων (UPCR) $\geq 113 \text{ mg}/\text{mmol}$ (1 g/g) πριν από τη θεραπεία.

Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) $< 45 \text{ ml}/\text{λεπτό}/1,73\text{m}^2$.

Βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θρομβοπενία

Η ινοτερσένη σχετίζεται με μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων, οι οποίες ενδέχεται να καταλήξουν σε θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ινοτερσένη και για 8

εβδομάδες έπειτα από διακοπή της θεραπείας. Οι συστάσεις για ρυθμίσεις στη συχνότητα παρακολούθησης και τη χορήγηση δόσεων της ινोτερσένης καθορίζονται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγία να αναφέρουν αμέσως στο γιατρό τους εάν παρουσιάσουν οποιοδήποτε σημείο ασυνήθιστης ή παρατεταμένης αιμορραγίας (π.χ. πετέχια, αυθόρμητος μωλωπισμός, υποεπιπεφυκοτική αιμορραγία, ρινορραγία), δυσκαμψία του αυχένα ή άτυπη βαριά κεφαλαλγία.

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φαρμακευτικά προϊόντα, αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα, ή φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να μειώσουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.5), και σε ασθενείς με πρότερο ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας.

Σπειραματονεφρίτιδα / πτώση νεφρικής λειτουργίας

Σπειραματονεφρίτιδα έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ινοτερσένη (βλ. παράγραφο 4.8). Πτώση νεφρικής λειτουργίας έχει επίσης παρατηρηθεί σε έναν αριθμό υποκειμένων χωρίς σημεία σπειραματονεφρίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι UPCR και eGFR θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες ή συχνότερα, όπως ενδείκνυται κλινικά, βάσει του ιστορικού χρόνιας νεφρικής νόσου ή/και νεφρικής αμυλοείδωσης. Οι UPCR και eGFR θα πρέπει να παρακολουθούνται για 8 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι ασθενείς με UPCR μεγαλύτερο ή ίσο με το διπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου, ή με eGFR < 60 ml/λεπτό, που έχει επιβεβαιωθεί σε επαναληπτικές εξετάσεις και απουσία μιας εναλλακτικής εξήγησης, θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 εβδομάδες.

Στην περίπτωση μείωσης στο eGFR > 30 %, απουσία μιας εναλλακτικής εξήγησης, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της ινοτερσένης εν αναμονή περαιτέρω αξιολόγησης της αιτίας.

Στην περίπτωση UPCR ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), που έχει επιβεβαιωθεί σε επαναληπτικές εξετάσεις, η χορήγηση δόσεων ινοτερσένης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ενόσω πραγματοποιείται περαιτέρω αξιολόγηση για οξεία σπειραματονεφρίτιδα. Η ινοτερσένη θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα εάν η οξεία σπειραματονεφρίτιδα επιβεβαιωθεί. Εάν η σπειραματονεφρίτιδα αποκλειστεί, η χορήγηση δόσεων μπορεί να συνεχιστεί εάν ενδείκνυται κλινικά και έπειτα από βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Η πρόωμη έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται εάν επιβεβαιωθεί διάγνωση σπειραματονεφρίτιδας.

Προσοχή θα πρέπει να δίδεται με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

Ανεπάρκεια βιταμίνης A

Βάσει του μηχανισμού δράσης, η ινοτερσένη αναμένεται να μειώσει τη βιταμίνη A στο πλάσμα (ρετινόλη) κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα (βλ. παράγραφο 5.1).

Επίπεδα της βιταμίνης A (ρετινόλη) στο πλάσμα κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο θα πρέπει να διορθώνονται και τυχόν οφθαλμικά συμπτώματα ή σημεία ανεπάρκειας της βιταμίνης A θα πρέπει να έχουν επιλυθεί πριν από την έναρξη της ινοτερσένης.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ινοτερσένη θα πρέπει να λάβουν από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων περίπου 3000 IU βιταμίνης A ανά ημέρα προκειμένου να μειώσουν τον πιθανό κίνδυνο οφθαλμικής τοξικότητας λόγω της ανεπάρκειας της βιταμίνης A. Συνιστάται παραπομπή για οφθαλμολογική αξιολόγηση εάν οι ασθενείς αναπτύξουν οφθαλμικά συμπτώματα συνεπή με

ανεπάρκεια της βιταμίνης Α, μεταξύ των οποίων: μειωμένη νυχτερινή όραση ή νυχτερινή τύφλωση, εμμένουσα ξηροφθαλμία, φλεγμονή οφθαλμών, φλεγμονή ή εξέλκωση του κερατοειδούς, πάχυνση του κερατοειδούς, διάτρηση του κερατοειδούς.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 60 ημερών της εγκυμοσύνης, τόσο τα υψηλά όσο και τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Α ενδέχεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκής δυσπλασίας. Επομένως, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6). Εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, η χορήγηση συμπληρωμάτων ινοτερσένης και βιταμίνης Α θα πρέπει να διακόπτεται και τα επίπεδα της βιταμίνης Α στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται και να έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό προτού γίνει απόπειρα σύλληψης.

Σε περίπτωση μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης, η ινοτερσένη θα πρέπει να διακόπτεται. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της ινοτερσένης (βλ. παράγραφο 5.2), έλλειψη βιταμίνης Α ενδέχεται να αναπτυχθεί ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν μπορεί να δοθεί καμία σύσταση για το εάν πρέπει να συνεχιστεί ή να διακοπεί η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης Α κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου μιας μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης. Εάν συνεχιστεί η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης Α, η ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 3000 IU ανά ημέρα, λόγω της έλλειψης δεδομένων που υποστηρίζουν υψηλότερες δόσεις. Κατόπιν, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης Α 3000 IU ανά ημέρα θα πρέπει να συνεχιστεί στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο εάν τα επίπεδα ρετινόλης στο πλάσμα δεν έχουν επιστρέψει ακόμα στο φυσιολογικό, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπάρκειας βιταμίνης Α στο τρίτο τρίμηνο.

Δεν είναι γνωστό εάν η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης Α στην εγκυμοσύνη θα είναι επαρκής για να αποτρέψει τυχόν ανεπάρκεια της βιταμίνης Α εάν η έγκυος γυναίκα συνεχίσει να λαμβάνει ινοτερσένη. Ωστόσο, η αυξημένη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης Α άνω των 3000 IU ανά ημέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι απίθανο να διορθώσει τα επίπεδα ρετινόλης στο πλάσμα λόγω του μηχανισμού δράσης της ινοτερσένης και ενδέχεται να είναι επιβλαβής στη μητέρα και στο έμβryo.

Παρακολούθηση του ήπατος

Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να μετριοούνται 4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με την ινοτερσένη και μετέπειτα ετησίως ή πιο συχνά όπως ενδείκνυται κλινικά, προκειμένου να ανιχνεύονται περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος

Η ινοτερσένη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος σε κλινικές δοκιμές (παράγραφος 4.2). Περιπτώσεις απόρριψης του ηπατικού μοσχεύματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ινοτερσένη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα απόρριψης του μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ινοτερσένη. Η διακοπή της ινοτερσένης θα πρέπει να μελετάται σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν απόρριψη του ηπατικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Προφυλάξεις πριν από την έναρξη της ινοτερσένης

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR), ο λόγος πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων (UPCR) και τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να μετριοούνται πριν από τη θεραπεία με Tegsedi.

Παροδικές αυξήσεις της CRP και των επιπέδων των αιμοπεταλίων ενδέχεται να συμβούν σε ορισμένους ασθενείς μετά την έναρξη με ινοτερσένη. Αυτή η αντίδραση συνήθως επιλύεται αυθόρμητα μετά από μερικές ημέρες θεραπείας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Προσοχή θα πρέπει να δίδεται με αντιθρομβωτικά φαρμακευτικά προϊόντα, αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα, και φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να μειώσουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων, για παράδειγμα ακετυλοσαλικυλικό οξύ, κλοπιδογρέλη, βαρφαρίνη, ηπαρίνη, ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, αναστολείς του παράγοντα Χα όπως η ριβαροξαβάνη και η απιξαμπάνη, και αναστολείς θρομβίνης όπως η δαβιγατράνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Προσοχή θα πρέπει να δίδεται με ταυτόχρονη χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία, όπως οι σουλφοναμίδες, οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης, οι ανιλίδες, τα φυσικά αλκαλοειδή του οπίου και άλλα οπιοειδή (βλ. παράγραφο 4.4). Παρόλο που η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεν προσδιόρισε κλινικά σχετικές επιδράσεις ορισμένων νεφροτοξικών φαρμάκων στην κάθαρση της ινοτερσένης ή στο δυναμικό για επίδραση στη νεφρική λειτουργία, συστηματική αξιολόγηση της συγχορήγησης ινοτερσένης και πιθανώς νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχει διεξαχθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η ινοτερσένη θα μειώσει τα επίπεδα της βιταμίνης Α στο πλάσμα, γεγονός που είναι ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν είναι γνωστό εάν η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης Α θα είναι επαρκής να μειώσει τον κίνδυνο στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 4.4). Για το λόγο αυτό, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με ινοτερσένη και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ινοτερσένης σε έγκυο γυναίκα. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω του πιθανού κινδύνου τερατογόνου δράσης που προκύπτει από μη ισορροπημένα επίπεδα βιταμίνης Α, η ινοτερσένη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με ινοτερσένη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ινοτερσένη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ινοτερσένη / οι μεταβολίτες απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση των μεταβολιτών ινοτερσένης στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στο θηλάζον νεογέννητο/βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Tegsedī, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ινοτερσένης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν κάποια επίδραση της ινοτερσένης στη γονιμότητα ανδρών ή γυναικών.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tegsedi δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την ινότερσένη ήταν συμβάντα που σχετίζονταν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης (50,9 %). Άλλες συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με την ινότερσένη ήταν ναυτία (31,3 %), κεφαλαλγία (23,2 %), πυρεξία (19,6 %), περιφερική οίδημα (18,8 %), ρίγη (17,9 %), έμετος (15,2 %), αναιμία (13,4 %), θρομβοπενία (13,4 %) και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (10,7 %).

Πινακοποιημένη περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕΦ) αναφέρονται σύμφωνα με την κατάταξη ανά οργανικό σύστημα της MedDRA. Ενός κάθε κατάταξης ανά οργανικό σύστημα, οι ΑΕΦ κατατάσσονται κατά συχνότητα, με τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες πρώτα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ΑΕΦ βασίζεται στην ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 2. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές μελέτες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Αναιμία Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος	Ηωσινοφιλία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία		
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση Υπόταση Αιμάτωμα	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος Ναυτία		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένες τρανσαμινάσες	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός Εξάνθημα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Σπειραματονεφρίτιδα	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
		Πρωτεϊνουρία Νεφρική ανεπάρκεια Οξεία νεφρική βλάβη Νεφρική δυσλειτουργία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία Ρίγη Αντιδράσεις στη θέση ένεσης Περιφερικό οίδημα	Γριπώδης συνδρομή Περιφερική διόγκωση Δυσχρωματισμός της θέσης ένεσης	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Μώλωπες	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ενέργειες περιλάμβαναν συμβάντα με αντιδράσεις στη θέση ένεσης (συμπεριλαμβάνει πόνο στη θέση ένεσης, ερύθημα, κνησμό, διόγκωση, εξάνθημα, σκλήρυνση, μωλωπισμό και αιμορραγία). Αυτές οι ενέργειες είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενες ή μπορούν να αντιμετωπιστούν χρησιμοποιώντας συμπτωματική θεραπεία.

Θρομβοπενία

Η ινοτερσένη σχετίζεται με μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων, οι οποίες ενδέχεται να καταλήξουν σε θρομβοπενία. Στη φάση 3, NEURO-TTR δοκιμή, παρατηρήθηκαν μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω του φυσιολογικού ($140 \times 10^9/L$) στο 54 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ινοτερσένη και στο 13 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μειώσεις κάτω από $100 \times 10^9/L$ παρατηρήθηκαν στο 23 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ινοτερσένη και στο 2 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επιβεβαιωμένος αριθμός αιμοπεταλίων $< 75 \times 10^9/L$ παρατηρήθηκε στο 10,7 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ινοτερσένη. Τρεις (3 %) ασθενείς ανέπτυξαν αριθμό αιμοπεταλίων $< 25 \times 10^9/L$, ένας εκ των οποίων παρουσίασε θανατηφόρο ενδοκρανιακή αιμορραγία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για θρομβοπενία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ινοτερσένη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σπειραματονεφρίτιδα / πτώση νεφρικής λειτουργίας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυξημένης πρωτεϊνουρίας και μείωσης στον eGFR κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ινοτερσένη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Στη βασική φάση 2/3 μελέτη, το 30,4 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ινοτερσένη ελέγχθηκαν θετικοί για αντισώματα έναντι φαρμάκων έπειτα από 15 μήνες θεραπείας. Η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ινοτερσένης χαρακτηρίστηκε από όψιμη έναρξη (διάμεση έναρξη > 200 ημέρες) και χαμηλό τίτλο (διάμεσος μέγιστος τίτλος 284 στη βασική μελέτη). Καμία επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες (C_{max} , AUC ή ημιζωή) και στην αποτελεσματικότητα της ινοτερσένης δεν παρατηρήθηκε παρουσία αντισωμάτων έναντι φαρμάκων, αλλά οι ασθενείς με αντισώματα έναντι φαρμάκων είχαν περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική ιατρική φροντίδα, συμπεριλαμβάνοντας συμβουλές από έναν επαγγελματία υγείας και στενή παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά οι εξετάσεις αιμοπεταλίων και νεφρικής λειτουργίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος ATC: N07XX15

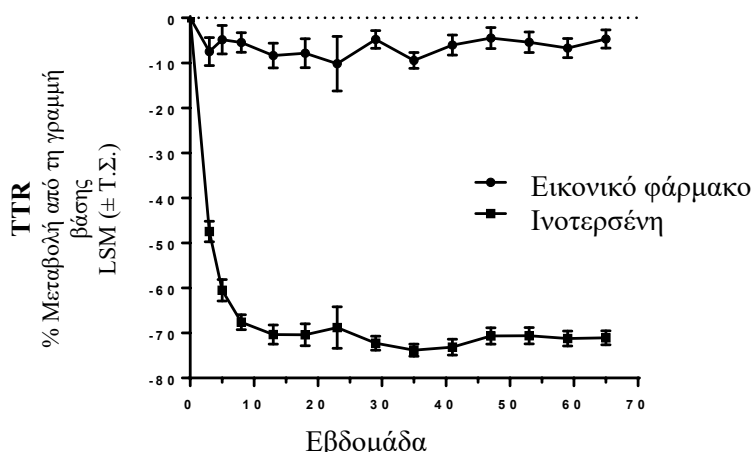
Μηχανισμός δράσης

Η ινοτερσένη είναι ένας 2'-O-2-μεθοξυαιθυλο (2'-MOE) θειοφωσφορικός αντινοηματικός ολιγονουκλεοτιδικός (ASO) αναστολέας της παραγωγής ανθρώπινης τρανσθυρετίνης (TTR). Η επιλεκτική σύνδεση της ινοτερσένης στο αγγελιαφόρο RNA (mRNA) της TTR προκαλεί την αποδόμηση τόσο μεταλλαγμένου όσο και του φυσικού τύπου (φυσιολογικού) mRNA της TTR. Αυτό αποτρέπει τη σύνθεση της πρωτεΐνης TTR στο ήπαρ, καταλήγοντας σε σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα της μεταλλαγμένης και φυσικού τύπου πρωτεΐνης TTR που εκκρίνεται από το ήπαρ εντός της κυκλοφορίας.

Η TTR είναι μια πρωτεΐνη φορέας για τη δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης 4 (RBP4) που είναι ο κύριος φορέας της βιταμίνης A (ρετινόλη). Επομένως, η μείωση στην TTR στο πλάσμα αναμένεται να καταλήξει σε μείωση στα επίπεδα ρετινόλης στο πλάσμα κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στη βασική μελέτη NEURO-TTR, στην ομάδα θεραπείας με ινοτερσένη, παρατηρήθηκε ισχυρή μείωση στα επίπεδα της TTR που υπάρχουν στην κυκλοφορία καθ' όλη την 15μηνη περίοδο θεραπείας, με τις μέσες εκατοστιαίες μεταβολές από τη γραμμή βάσης στην TTR ορού να κυμαίνονται από 68,41 % έως 74,03 % (διάμεσο εύρος: 74,64 % έως 78,98 %) από την Εβδομάδα 13 έως την Εβδομάδα 65 (Εικόνα 1). Στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, η μέση συγκέντρωση της TTR ορού μειώθηκε κατά 8,50 % την Εβδομάδα 3 και κατόπιν παρέμεινε σχετικά σταθερή καθ' όλη την περίοδο θεραπείας.



Εικόνα 1 Εκατοστιαία μεταβολή από τη γραμμή βάσης στην TTR ορού με την πάροδο του χρόνου

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η πολυκεντρική, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή NEURO-TTR αποτελείτο από 172 υπό θεραπεία ασθενείς με κληρονομική αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη με πολυνευροπάθεια (hATTR-PN). Η νόσος hATTR-PN ταξινομείται σε 3 στάδια τέτοια ώστε i) Ασθενείς σταδίου 1 δεν απαιτούν βοήθεια στο περπάτημα, ii) Ασθενείς σταδίου 2 απαιτούν βοήθεια στο περπάτημα, και iii) Ασθενείς σταδίου 3 είναι καθηλωμένοι σε αναπηρικό αμαξίδιο. Υποκείμενα με hATTR-PN σταδίου 1 και σταδίου 2 και με NIS ≥ 10 και ≤ 130 στρατολογήθηκαν στη βασική μελέτη NEURO-TTR. Η μελέτη αξιολόγησε 284 mg ινότερσένης χορηγούμενα ως μια υποδόρια ένεση μία φορά την εβδομάδα, για 65 εβδομάδες θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 να λάβουν είτε ινότερσένη ή εικονικό φάρμακο. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή από τη γραμμή βάσης έως την Εβδομάδα 66 στη σύνθετη βαθμολογία των τροποποιημένων δοκιμασιών Βαθμολογίας Δυσλειτουργίας λόγω της Νευροπάθειας (mNIS+7) και στη συνολική βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο Norfolk για την Ποιότητα της Ζωής - Διαβητική Νευροπάθεια (QoL-DN). Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν για το στάδιο της νόσου (Στάδιο 1 έναντι Σταδίου 2), τη μετάλλαξη της TTR (V30M έναντι μη-V30M) και προηγούμενη θεραπεία είτε με ταφαμίδη ή με διφλουνιζάλη (ναι έναντι όχι). Τα δημογραφικά στοιχεία γραμμής βάσης και τα χαρακτηριστικά της νόσου φαίνονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Δημογραφικά στοιχεία γραμμής βάσης

	Εικονικό φάρμακο (N=60)	Ινότερσένη (N=112)
Ηλικία (έτη), μέση (Τ.Α.)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Ηλικία 65 ετών και άνω, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Άντρες, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, μέση (Τ.Α.)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, μέση (Τ.Α.)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Στάδιο νόσου, n (%)		
Στάδιο 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Στάδιο 2	18 (30,0)	38 (33,9)
Μετάλλαξη V30M TTR ¹ , n (%)		
Ναι	33 (55,0)	56 (50,0)
Όχι	27 (45,0)	56 (50,0)

Προηγούμενη θεραπεία με ταφαμίδη ή διφλουνιζάλη ¹ , n (%)		
Ναι	36 (60,0)	63 (56,3)
Όχι	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
Διάρκεια νόσου ³ hATTR-PN (μήνες) μέση (Τ.Α.)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Διάρκεια νόσου ³ hATTR-CM (μήνες) μέση (Τ.Α.)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Βασίζεται στη βάση κλινικών δεδομένων

² Ορίζεται ως όλοι οι ασθενείς με διάγνωση κληρονομικής αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη με καρδιομυοπάθεια (hATTR-PN) στην εισαγωγή στη μελέτη ή πάχος τοιχώματος της αριστερής κοιλίας > 1,3 cm σε ηχοκαρδιογράφημα χωρίς γνωστό ιστορικό εμμένουσας υπέρτασης

³ Διάρκεια από την έναρξη συμπτώματος έως την ημερομηνία συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης

Οι μεταβολές από τη γραμμή βάσης και στα δύο πρωτεύοντα τελικά σημεία (mNIS+7 και Norfolk QoL-DN) κατέδειξαν στατιστικά σημαντικό όφελος υπέρ της θεραπείας με ινοτερσένη την Εβδομάδα 66 (Πίνακας 4). Αποτελέσματα από πολλαπλά χαρακτηριστικά της νόσου [μετάλλαξη TTR (V30M, μη-V30M)], στάδιο νόσου (Στάδιο 1, Στάδιο 2), προηγούμενη θεραπεία με ταφαμίδη ή με διφλουνιζάλη (ναι, όχι), παρουσία hATTR-CM (ναι, όχι) την Εβδομάδα 66 έδειξαν στατιστικά σημαντικό όφελος σε όλες τις υποομάδες βάσει σύνθετης βαθμολογίας mNIS+7 και όλες οι υποομάδες εκτός από μία (ομάδα CM-Echo, p=0,067) βάσει συνολικής βαθμολογίας Norfolk QoL-DN (Πίνακας 5). Επιπλέον, τα αποτελέσματα από τμήματα της mNIS+7 και πεδία των σύνθετων βαθμολογιών Norfolk QoL-DN ήταν συνεπή με την ανάλυση του πρωτεύοντος τελικού σημείου, δείχνοντας όφελος σε κινητικές, αισθητικές και αυτόνομες νευροπάθειες (Εικόνα 2).

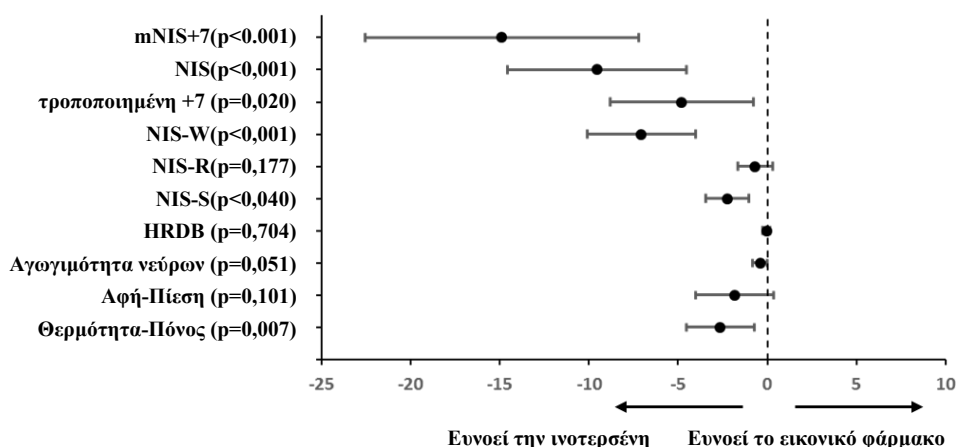
Πίνακας 4. Ανάλυση πρωτεύοντος τελικού σημείου mNIS+7 και Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Εικονικό φάρμακο (N=60)	Ινοτερσένη (N=112)	Εικονικό φάρμακο (N=60)	Ινοτερσένη (N=112)
Γραμμή βάσης n Μέση (Τ.Α.)	60 74,75 (39,003)	112 79,16 (36,958)	59 48,68 (26,746)	111 48,22 (27,503)
Εβδομάδα 66 Μεταβολή n LSM (Τ.Σ.) 95 % Δ.Ε. Μεταβολή στα LSM (Tegsedi – Εικονικό φάρμακο) 95 % Δ.Ε. Τιμή p	60 25,43 (3,225) 19,11, 31,75	112 10,54 (2,397) 5,85, 15,24 -14,89 -22,55, -7,22 < 0,001	59 12,94 (2,840) 7,38, 18,51	111 4,38 (2,175) 0,11, 8,64 -8,56 -15,42, -1,71 0,015

Πίνακας 5. Ανάλυση υποομάδων mNIS+7 και Norfolk QoL-DN

Υποομάδα	n (εικονικό)	mNIS+7		Norfolk QoL-DN			
		Μεταβολή από τη γραμμή βάσης Ινοτερσένη – εικονικό φάρμακο)	Διαφορά	Τιμή p	Μεταβολή από τη γραμμή βάσης Ινοτερσένη – εικονικό φάρμακο)	Διαφορά LSM	Τιμή p

	φάρμακο, ινοτερσένη)	LSM (Τ.Σ.)		φάρμακο, ινοτερσένη)	(Τ.Σ.)	
Εβδομάδα 66						
V30M	32, 58	-13,52 (3,795)	p<0,001	32, 58	-8,14 (3,998)	p=0,042
Μη-V30	28, 54	-19,06 (5,334)	p<0,001	27, 53	-9,87 (4,666)	p=0,034
Νόσος Σταδίου I	39, 74	-12,13 (3,838)	P=0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p=0,023
Νόσος Σταδίου II	21, 38	-24,79 (5,601)	p<0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p=0,033
Προηγούμε νη χρήση σταθεροποι ητών	33, 61	-18,04 (4,591)	p<0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Χωρίς προηγούμεν η θεραπεία	27, 51	-14,87 (4,377)	p<0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p=0,028
Ομάδα CM- Echo	33, 75	-14,94 (4,083)	p<0,001	33, 75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Ομάδα μη-CM- Echo	27, 37	-18,79 (5,197)	p<0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p=0,006



Διαφορά LSM στη μεταβολή από τη γραμμή βάσης την Εβδομάδα 66 (Μέγεθος επίδρασης ινοτερσένης-εικονικού φαρμάκου, 95 % Δ.Ε.)

Εικόνα 2 Διαφορά στη μεταβολή μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων (LSM) από τη γραμμή βάσης μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε mNIS+7 και πεδία

Μια ανάλυση ανταποκρινόμενων mNIS+7 χρησιμοποιώντας όρια που κυμαίνονταν από αύξηση 0- έως 30-σημείων από τη γραμμή βάσης (χρησιμοποιώντας την πλήρη ομάδα ασφαλείας), έδειξε ότι η ομάδα ινοτερσένης είχε περίπου 2 φορές υψηλότερο ρυθμό ανταπόκρισης από την ομάδα εικονικού φαρμάκου σε κάθε όριο που εξετάστηκε, καταδεικνύοντας συνέπεια της ανταπόκρισης. Ως ανταποκρινόμενο ορίστηκε ένα υποκείμενο το οποίο είχε μια μεταβολή από τη γραμμή βάσης που ήταν μικρότερη ή ίση με την τιμή ορίου. Υποκείμενα τα οποία τερματίζουν τη θεραπεία πρόωρα ανεξάρτητα από το λόγο ή έχουν ελλιπή δεδομένα της εβδομάδας 66 θεωρούνται μη ανταποκρινόμενα. Στατιστική σημασία υπέρ της ινοτερσένης καταδείχθηκε σε όλα τα όρια πέραν της μεταβολής 0-σημείου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tegsedi σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Έπειτα από υποδόρια χορήγηση, η ινοτερσένη απορροφάται γρήγορα στη συστηματική κυκλοφορία με δόσοεξαρτώμενο τρόπο με το διάμεσο χρόνο έως τις μέγιστες συγκεντρώσεις της ινοτερσένης στο πλάσμα (C_{max}) συνήθως να επιτυγχάνονται μέσα σε 2 έως 4 ώρες.

Κατανομή

Η ινοτερσένη δεσμεύεται ισχυρά με την ανθρώπινη πρωτεΐνη πλάσματος (> 94 %) και το κλάσμα που δεσμεύεται είναι ανεξάρτητο από τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της ινοτερσένης σε σταθερή κατάσταση είναι 293 L σε ασθενείς με hATTR. Ο υψηλός όγκος κατανομής υποδηλώνει ότι η ινοτερσένη κατανέμεται εκτενώς στους ιστούς έπειτα από υποδόρια (SC) χορήγηση.

Βιομετασχηματισμός

Η ινοτερσένη δεν είναι υπόστρωμα για το μεταβολισμό του CYP450, και μεταβολίζεται στους ιστούς από ενδονουκλεάσες προκειμένου να σχηματίσει βραχύτερα ανενεργά ολιγονουκλεοτίδια τα οποία είναι τα υποστρώματα για επιπρόσθετο μεταβολισμό από εξωνουκλεάσες. Η αμετάβλητη ινοτερσένη είναι το κύριο κυκλοφορούν συστατικό.

Αποβολή

Η αποβολή της ινοτερσένης περιλαμβάνει μεταβολισμό σε ιστούς και απέκκριση στα ούρα. Τόσο η ινοτερσένη όσο και οι βραχύτεροι μεταβολίτες ολιγονουκλεοτιδίων αυτής απεκκρίνονται στα ανθρώπινα ούρα. Η ανάκτηση του μητρικού φαρμακευτικού προϊόντος στα ούρα περιορίζεται σε λιγότερο από 1 % εντός 24 ωρών μετά τη δόση. Μετά από υποδόρια χορήγηση, ο χρόνος ημιζωής αποβολής της ινοτερσένης είναι περίπου 1 μήνας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο ή η φυλή δεν έχουν κλινικά σχετική επίδραση στην έκθεση στην ινοτερσένη. Οι οριστικές αξιολογήσεις περιορίστηκαν σε ορισμένες περιπτώσεις καθώς οι συμμεταβλητές ήταν περιορισμένες από τους συνολικούς χαμηλούς αριθμούς.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ άλλων ενηλίκων και ηλικιωμένων ασθενών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υποδηλώνει ότι ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει κλινικά σχετική επίδραση στη συστηματική έκθεση στην ινοτερσένη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ινοτερσένης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Η ινοτερσένη δεν καθαρίζεται κυρίως μέσω μεταβολισμού στο ήπαρ, δεν είναι υπόστρωμα για οξείδωση

του CYP450, και μεταβολίζεται ευρέως από νουκλεάσες σε όλους τους ιστούς κατανομής. Επομένως, η φαρμακοκινητική δεν θα πρέπει να μεταβάλλεται σε ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία

Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε ποντικούς, αρουραίους και πιθήκους 1,4 έως 2 φορές το ανθρώπινο AUC στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση ινοτερσένης. Πολύ σοβαρές μειώσεις των αιμοπεταλίων σε σχέση με αυξημένη αιμορραγία ή μωλωπισμό παρατηρήθηκαν σε μεμονωμένους πιθήκους. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων επέστρεψε στο φυσιολογικό όταν σταμάτησε η θεραπεία αλλά έπεσε σε ακόμα χαμηλότερα επίπεδα όταν ξανάρχισε η χορήγηση ινοτερσένης. Αυτό υποδηλώνει έναν ανοσολογικός σχετιζόμενο μηχανισμό.

Εκτενής και διαρκής πρόσληψη της ινοτερσένης παρατηρήθηκε από διάφορους τύπους κυττάρων σε πολλαπλά όργανα όλων των ζωικών ειδών που εξετάστηκαν μεταξύ των οποίων μονοκύτταρα/μακροφάγα, επιθήλια εγγύς νεφρικών σωληναρίων, κύτταρα Kupffer του ήπατος, και διηθήσεις ιστοκυττάρων σε λεμφαδένες και θέσεις ένεσης. Η συσσώρευση της ινοτερσένης στους νεφρούς σχετίστηκε με πρωτεϊνουρία σε αρουραίους 13,4 φορές το ανθρώπινο AUC στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση ινοτερσένης. Επιπλέον, μειωμένο βάρος του θύμου αδένος λόγω εξάντλησης λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκε σε ποντικούς και αρουραίους. Σε ποντικούς, σημειώθηκε περιαγγειακή κυτταρική διήθηση από λεμφοϊστοκύτταρα σε πολλαπλά όργανα. Αυτές οι προφλεγμονώδεις οργανικές μεταβολές παρατηρήθηκαν φορές 1,4 έως 6,6 φορές το ανθρώπινο AUC στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση σε όλα τα ζωικά είδη που εξετάστηκαν και συνοδεύτηκαν από αυξήσεις σε διάφορες κυτοκίνες/χημειοκίνες στο πλάσμα.

Γονοτοξικότητα / καρκινογένεση

Η ινοτερσένη δεν παρουσίασε γονιδιοτοξική δράση *in vitro* και *in vivo* και δεν ήταν καρκινογόνος σε διαγονιδιακούς rasH2 ποντικούς.

Υποδότη χορήγηση ινοτερσένης σε αρουραίους Sprague-Dawley για έως και 94 εβδομάδες σε δόσεις των 0,5, 2, και 6 mg/kg/εβδομάδα κατέληξε σε συσχετιζόμενη με τη δόση επίπτωση υποδόριου πλειομορφικού ινοσαρκώματος και υποδόριου ινοσαρκώματος (μονομορφικού τύπου) στα 2 και 6 mg/kg/εβδομάδα στη θέση ένεσης ή σε περιοχές θέσης ένεσης. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο θεωρείται χαμηλή.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Η ινοτερσένη δεν έδειξε επιδράσεις στη γονιμότητα, την εμβρυϊκή ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη σε ποντικούς και κονίκλους σε περίπου 3 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη αντίστοιχη ανθρώπινη δόση. Η μεταφορά της ινοτερσένης στο γάλα ήταν χαμηλή στους ποντικούς. Ωστόσο, η ινοτερσένη δεν είναι φαρμακολογικά ενεργή σε ποντικούς και κονίκλους. Κατά συνέπεια, μόνο επιδράσεις που σχετίζονται με τη χημεία της ινοτερσένης θα μπορούσαν να καταγραφούν σε αυτές τις διερευνήσεις. Εν τούτοις, καμία επίδραση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη δεν σημειώθηκε με κάποιο ειδικό για ποντικούς ανάλογο της ινοτερσένης σε ποντικούς, το οποίο σχετίστηκε με ~ 60 % αναστολή (μεμονωμένο εύρος έως και 90 % μείωση) της έκφρασης του mRNA της TTR.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ενέσιμο ύδωρ

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

Το Tegsedi μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου για έως και 6 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 6 εβδομάδων, θα πρέπει να απορριφθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1,5 mL διάλυμα σε μια διαφανή, τύπου 1 γυάλινη προγεμισμένη σύριγγα.

Δίσκος με αποσπώμενο καπάκι.

Συσκευασίες των 1 ή 4 προγεμισμένων συριγγών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Tegsedi θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο ως υποκίτρινο. Εάν το διάλυμα είναι θολό ή περιέχει ορατό σωματιδιακό υλικό, το περιεχόμενο δεν πρέπει να ενεθεί.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά και στη συνέχεια να τοποθετείται σε περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα προκειμένου να απορριφθεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Akcea Therapeutics Ireland Ltd
Regus House,
Harcourt Centre, Harcourt Road
Dublin 2, Ιρλανδίας

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1296/001

EU/1/18/1296/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06 Ιουλίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Wien
ΑΥΣΤΡΙΑ

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Tegsedī σε κάθε κράτος-μέλος (ΚΜ) ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής, και οποιασδήποτε άλλης πλευράς του προγράμματος, με την αρμόδια εθνική αρχή (NCA).

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίζει ότι σε κάθε ΚΜ όπου κυκλοφορεί το Tegsedí, όλοι οι ασθενείς στους οποίους αναμένεται να χορηγηθούν τα προϊόντα εφοδιάζονται με μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς (μεγέθους πορτοφολιού), αποσκοπώντας στην πρόληψη ή/και στην ελαχιστοποίηση των σημαντικών εντοπισμένων κινδύνων της θρομβοπενίας, της σπειραματονεφρίτιδας, και του σημαντικού πιθανού κινδύνου οφθαλμικής τοξικότητας λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης Α, και να υπενθυμίζεται στους ασθενείς:

- Να έχουν συνεχώς μαζί τους την κάρτα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 8 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας
- Ο κατάλογος με τα σημεία και τα συμπτώματα θρομβοπενίας, σπειραματονεφρίτιδας, και οφθαλμικής τοξικότητας λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης Α, τονίζοντας ότι αυτά ενδέχεται να είναι βαριάς μορφής ή απειλητικά για τη ζωή, και συμβουλευοντας τους ασθενείς να καλέσουν αμέσως το γιατρό τους ή να επισκεφτούν το τμήμα επειγόντων περιστατικών εάν εμφανιστούν τέτοια σημεία ή συμπτώματα
- Να υποβάλλονται σε όλες τις εξετάσεις αίματος ή ούρων όπως έχει κανονιστεί από το γιατρό τους
- Να έχουν ένα κατάλογο όλων των άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούν για κάθε επίσκεψη σε έναν επαγγελματία υγείας (HCP)

Πέραν της υπενθύμισης να περιλαμβάνουν τα στοιχεία επικοινωνίας του γιατρού του ασθενούς και της έκκλησης για αναφορά, η κάρτα ασθενούς θα πρέπει επίσης:

- Να ειδοποιεί τους HCP ότι ο ασθενής λαμβάνει το Tegsedí, τις ενδείξεις του και τα βασικά ζητήματα ασφάλειας
- Να συμβουλεύει τους HCP ότι, λόγω των κινδύνων θρομβοπενίας και σπειραματονεφρίτιδας, θα πρέπει να παρακολουθείται ο αριθμός των αιμοπεταλίων των ασθενών τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες, και ο λόγος πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης τουλάχιστον κάθε 3 μήνες
- Να συμβουλεύει τους HCP ότι εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από $25 \times 10^9 /L$, η θεραπεία με το Tegsedí θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα και συνιστάται θεραπεία με κορτικοστεροειδή
- Να συμβουλεύει τους HCP ότι εάν η σπειραματονεφρίτιδα είναι επιβεβαιωμένη, η θεραπεία με το Tegsedí θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο έναρξης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tegsedi 284 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ινοτερσένη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 284 mg ινοτερσένης (ως νάτριο).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο νατρίου, ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 προγεμισμένη σύριγγα
4 προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.
Για μία χρήση μόνο
Ανασηκώστε εδώ και τραβήξτε για να ανοίξει

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Μετά από διανομή στον ασθενή, μπορεί να φυλαχθεί για 6 εβδομάδες κάτω από τους 30 °C. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί, θα πρέπει να απορριφθεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Akcea Therapeutics Ireland Ltd
Regus House,
Harcourt Centre, Harcourt Road
Dublin 2, Ιρλανδίας

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU1/18/1296/001
EU/1/18/1296/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tegsedi

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΑΠΟΣΠΩΜΕΝΟ ΚΑΠΑΚΙ ΔΙΣΚΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tegsedi 284 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ινοτερσένη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Akcea Therapeutics

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

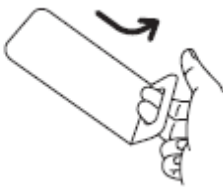
ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

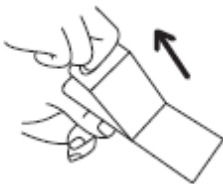
Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Υποδόρια χρήση



1. Λυγίστε και σπάστε



2. Τραβήξτε για να ανοίξετε

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tegsedi 284 mg ένεση
ινοτερσένη
υποδόρια

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1,5 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

Tegsedī 284 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ινοτερσένη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tegsedī και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tegsedī
3. Πώς να το χρησιμοποιήσετε το Tegsedī
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tegsedī
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tegsedī και ποια είναι η χρήση του

Το Tegsedī περιέχει τη δραστική ουσία ινοτερσένη. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενηλίκων με κληρονομική αμυλοειδωση από τρανσθυρετίνη. Η κληρονομική αμυλοειδωση από τρανσθυρετίνη είναι μια γενετική νόσος, η οποία προκαλεί συσσώρευση μικρών ινών μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται τρανσθυρετίνη στα όργανα του σώματός σας και τα εμποδίζουν να λειτουργούν σωστά. Το Tegsedī χρησιμοποιείται όταν η νόσος προκαλεί συμπτώματα πολυνευροπάθειας (νευρική βλάβη).

Η δραστική ουσία στο Tegsedī, η ινοτερσένη, είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται αντινοσηματικός ολιγονουκλεοτιδικός αναστολέας. Λειτουργεί μειώνοντας την παραγωγή της τρανσθυρετίνης από το ήπαρ κι έτσι μειώνει τον κίνδυνο να εναποτίθενται οι ίνες της τρανσθυρετίνης στα όργανα του σώματος και να προκαλούν συμπτώματα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tegsedī

Μην χρησιμοποιήσετε το Tegsedī:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ινοτερσένη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν οι εξετάσεις δείξουν ότι έχετε υπερβολικά χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, των κυττάρων στο αίμα σας τα οποία προσκολλώνται και το βοηθούν να πήξει
- εάν οι εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας ή πρωτεϊνών στα ούρα δείξουν σημεία νεφρικών προβλημάτων βαριάς μορφής
- εάν έχετε βαριά μείωση στην ηπατική λειτουργία (ηπατική δυσλειτουργία)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Tegsedī, ο γιατρός σας θα μετρήσει τα αιμοσφαίρια, την ηπατική λειτουργία, τη νεφρική λειτουργία, και τα επίπεδα πρωτεϊνών στα ούρα σας. Θα λάβετε θεραπεία με το Tegsedī μόνο εάν όλα τα παραπάνω είναι σε αποδεκτά επίπεδα και ο γιατρός σας θα επαναλαμβάνει αυτούς τους ελέγχους τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θρομβοπενία

Το Tegsedī ενδέχεται να μειώσει τα κύτταρα στο αίμα που είναι υπεύθυνα για την πήξη του αίματος (αιμοπετάλια), γεγονός που ενδέχεται να καταλήξει σε μια κατάσταση που ονομάζεται θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4). Όταν δεν έχετε αρκετά αιμοπετάλια, όπως στην περίπτωση της θρομβοπενίας, το αίμα σας ενδέχεται να μην πήζει αρκετά γρήγορα ώστε να σταματήσει την αιμορραγία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μωλωπισμό καθώς και σε άλλα πιο σοβαρά προβλήματα όπως η υπερβολική αιμορραγία και η εσωτερική αιμορραγία. Ο γιατρός σας θα ελέγξει το αίμα σας για τα επίπεδα των αιμοπεταλίων πριν από τη θεραπεία και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tegsedī. Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tegsedī τότε τα επίπεδα του αίματός σας θα πρέπει να ελεγχθούν 8 εβδομάδες μετά τη διακοπή.

Εάν παίρνετε φάρμακα τα οποία μπορούν να μειώσουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων ή να σταματήσουν την πήξη του αίματος, για παράδειγμα ακετυλοσαλικυλικό οξύ, κλοπιδογρέλη, βαρφαρίνη, ηπαρίνη, ριβαροξαβάνη και δαβιγατράνη, πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tegsedī.

Θα πρέπει να δείτε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε ανεξήγητο μωλωπισμό ή εμφανιστεί εξάνθημα με μικρές ερυθρές κηλίδες στο δέρμα (ονομάζεται πετέχια), αιμορραγία από αμυγές στο δέρμα η οποία δεν σταματά ή διαρρέει, αιμορραγία από τα ούλα ή τη μύτη, αίμα στα ούρα ή στα κόπρανα, αιμορραγία στο λευκό των ματιών σας. Αναζητήστε αμέσως βοήθεια εάν έχετε δυσκαμψία στον αυχένα ή ασυνήθιστη και έντονη κεφαλαλγία επειδή αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να προκαλούνται από αιμορραγία στον εγκέφαλο.

Σπειραματονεφρίτιδα / νεφρικά προβλήματα

Η σπειραματονεφρίτιδα είναι μια κατάσταση των νεφρών σας, όπου δεν λειτουργούν σωστά λόγω φλεγμονής και νεφρικής βλάβης. Ορισμένοι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την ινοτερσένη έχουν αναπτύξει αυτή την κατάσταση. Τα συμπτώματα της σπειραματονεφρίτιδας είναι αφρός στα ούρα, ούρα χρώματος ροζ ή καφέ, αίμα στα ούρα, και μικρότερη παραγωγή ούρων από το συνηθισμένο. Ορισμένοι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ινοτερσένη παρουσίασαν επίσης πτώση στη νεφρική λειτουργία τους χωρίς να έχουν σπειραματονεφρίτιδα.

Ο γιατρός σας θα ελέγξει τη νεφρική λειτουργία σας πριν από τη θεραπεία και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tegsedī. Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tegsedī τότε η νεφρική λειτουργία σας θα πρέπει να ελεγχθεί 8 εβδομάδες μετά τη διακοπή. Εάν αναπτύξετε σπειραματονεφρίτιδα, ο γιατρός σας θα σας δώσει θεραπεία για αυτή την κατάσταση.

Εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα τα οποία βλάπτουν τους νεφρούς ή επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία, για παράδειγμα σουλφοναμίδες, ανταγωνιστές αλδοστερόνης, και ορισμένους τύπους παυσίπων, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Ανεπάρκεια βιταμίνης A

Το Tegsedī μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της βιταμίνης A (ονομάζεται επίσης ρετινόλη) στο σώμα σας. Ο γιατρός σας θα τα μετρήσει, και εάν είναι ήδη χαμηλά θα πρέπει να διορθωθούν και να επιλυθούν οποιαδήποτε συμπτώματα υπάρχουν προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Tegsedī. Τα συμπτώματα χαμηλών επιπέδων βιταμίνης A περιλαμβάνουν:

- ξηροφθαλμία, φτωχή όραση, μείωση της νυκτερινής όρασης, θαμπή ή θολή όραση

Εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας ή οποιοδήποτε άλλο οφθαλμικό πρόβλημα όταν χρησιμοποιείτε το Tegsedī, θα πρέπει να ενημερώνετε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας παραπέμψει σε έναν οφθαλμίατρο για έλεγχο, εάν είναι απαραίτητο.

Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να παίρνετε ημερησίως ένα συμπλήρωμα βιταμίνης Α κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Tegsedí.

Τόσο τα υπερβολικά όσο και τα ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης Α μπορούν να βλάψουν την ανάπτυξη του αγέννητου παιδιού σας. Επομένως, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποκλείουν τυχόν εγκυμοσύνη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Tegsedí και θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω).

Εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε ινότερσένη καθώς και συμπληρώματα βιταμίνης Α και να διασφαλίσετε ότι τα επίπεδα της βιταμίνης Α που έχετε έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό προτού γίνει απόπειρα σύλληψης.

Εάν έχετε μια μη προγραμματισμένη εγκυμοσύνη θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε ινότερσένη. Λόγω της παρατεταμένης δράση του Tegsedí, ωστόσο, τα μειωμένα επίπεδά σας βιταμίνης Α ενδέχεται να επιμείνουν. Είναι άγνωστο εάν η συνέχιση της χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης Α με 3000 IU ανά ημέρα θα είναι επιβλαβής στο αγέννητο παιδί σας στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σας, αλλά αυτή η δόσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται. Θα πρέπει να συνεχίσετε τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης Α κατά τη διάρκεια του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης σας εάν τα επίπεδά σας βιταμίνης Α δεν έχουν επιστρέψει ακόμα στο φυσιολογικό, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπάρκειας βιταμίνης Α στο τρίτο τρίμηνο.

Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tegsedí εάν έχετε προηγουμένως λάβει ηπατικό μόσχευμα. Περιπτώσεις απόρριψης του ηπατικού μοσχεύματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Tegsedí. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά για αυτό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tegsedí.

Παιδιά και έφηβοι

Το Tegsedí δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Tegsedí

Ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν ήδη λαμβάνετε θεραπεία με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Φάρμακα που προλαμβάνουν τους θρόμβους αίματος ή που μειώνουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα σας, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ηπαρίνη, βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη, ριβαροξαβάνη και δαβιγατράνη.
- Οποιαδήποτε φάρμακα ενδέχεται να τροποποιήσουν τη νεφρική λειτουργία σας ή ενδέχεται να βλάψουν τους νεφρούς, π.χ. σουλφοναμίδες (χρησιμοποιούνται ως αντιβακτηριακό), ανιλίδες (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση πυρετού, άλγους και πόνου), ανταγωνιστές αλδοστερόνης (χρησιμοποιούνται ως διουρητικό), και φυσικά αλκαλοειδή του οπίου και άλλα οπιοειδή (χρησιμοποιούνται για θεραπεία του πόνου).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Tegsedí θα μειώσει το επίπεδο της βιταμίνης Α στο σώμα σας, η οποία είναι σημαντική για τη φυσιολογική εμβρυική ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι άγνωστο εάν η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης Α μπορεί να αντισταθμίσει τον κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης Α η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει το αγέννητο παιδί σας (βλ. «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» παραπάνω). Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη και θα πρέπει να αποκλειστεί τυχόν εγκυμοσύνη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Tegsedí.

Κύηση

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Tegsedi εάν είστε έγκυος, εκτός εάν σας το συστήσει ρητά ο γιατρός σας. Εάν είστε σε αναπαραγωγική ηλικία και σκοπεύετε να χρησιμοποιήσετε το Tegsedi, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη.

Θηλασμός

Το Tegsedi μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν θα πρέπει είτε να σταματήσετε το θηλασμό ή να σταματήσετε τη θεραπεία με το Tegsedi.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η χρήση του Tegsedi δεν έχει φανεί να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

3. Πώς να το χρησιμοποιήσετε το Tegsedi

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση του Tegsedi είναι μία δόση των 284 mg ινοτερσένης.

Οι δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται μία φορά κάθε εβδομάδα. Όλες οι επακόλουθες δόσεις θα πρέπει να ενίονται μία φορά την εβδομάδα την ίδια ημέρα κάθε εβδομάδα.

Οδός και τρόπος χορήγησης

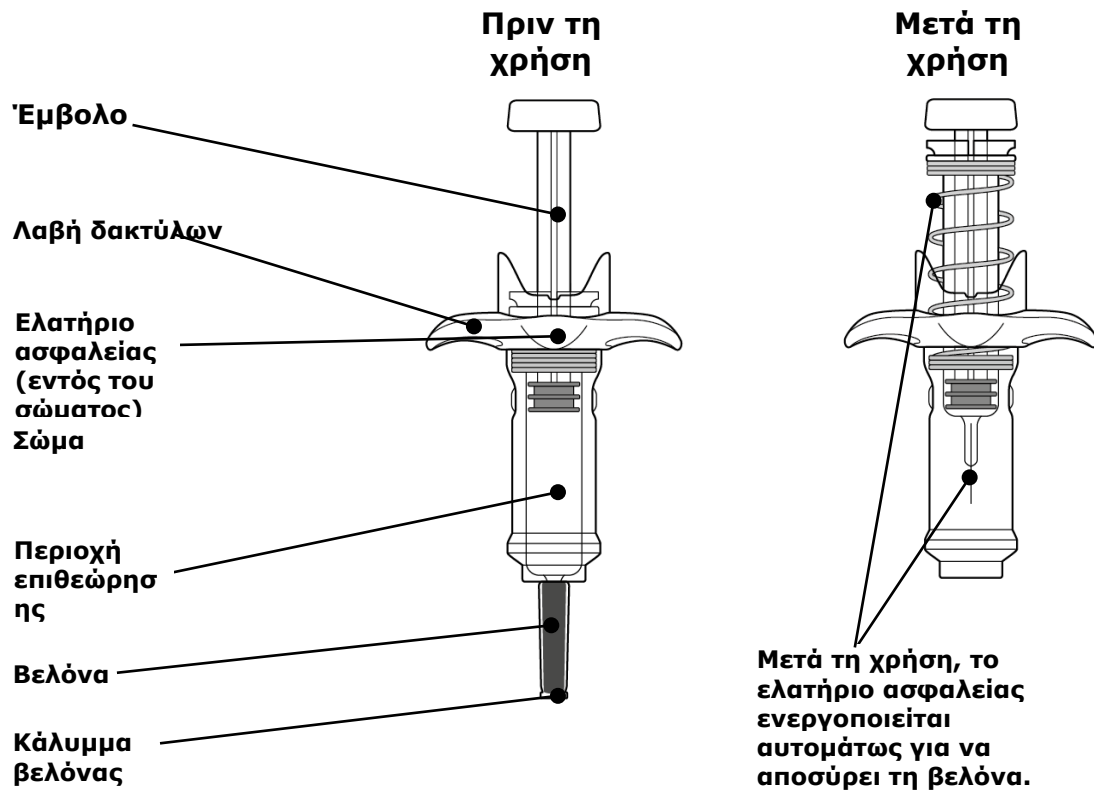
Το Tegsedi προορίζεται για ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση) μόνο.

Οδηγίες χρήσης

Προτού χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγά σας, ο γιατρός σας θα πρέπει να δείξει σε εσάς ή τον παροχέα φροντίδας σας πώς να την χρησιμοποιήσετε με το σωστό τρόπο. Εάν εσείς ή ο παροχέας φροντίδας σας έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας.

Διαβάστε τις οδηγίες χρήσης προτού ξεκινήσετε να χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγά σας και κάθε φορά που γίνεται επανάληψη της συνταγογράφησης. Ενδέχεται να υπάρχουν νέες πληροφορίες.

Οδηγός μερών



Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει μία δόση και προορίζεται για μία χρήση μόνο.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

Μην αφαιρείτε το κάλυμμα βελόνας έως ότου φτάσετε στο **Βήμα 6** αυτών των οδηγιών και είστε έτοιμοι να ενέσετε το Tegsedī,
Μην μοιράζετε τη σύριγγά σας με άλλο άτομο ή μην επαναχρησιμοποιείτε τη σύριγγά σας,
Μην χρησιμοποιήσετε εάν η προγεμισμένη σύριγγα πέσει πάνω σε μία σκληρή επιφάνεια ή υποστεί βλάβη,
Μην ψύχετε την προγεμισμένη σύριγγα,
Εάν συμβεί οποιοδήποτε από τα παραπάνω, πετάξτε αμέσως την προγεμισμένη σύριγγα σε περιέκτη με αντοχή στη διάτρηση (για αιχμηρά αντικείμενα) και χρησιμοποιήστε μια νέα προγεμισμένη σύριγγα.

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ

1. Συγκεντρώστε τα εφόδια

- 1 προγεμισμένη σύριγγα από το ψυγείο
- 1 μαντιλάκι αλκοόλης (δεν παρέχεται)
- 1 γάζα ή βαμβάκι (δεν παρέχεται)
- 1 περιέκτη με αντοχή στη διάτρηση (για αιχμηρά αντικείμενα) (δεν παρέχεται)

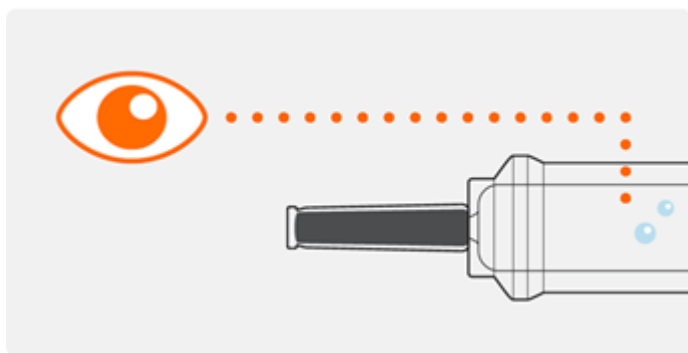
Μην ενίετε το φάρμακο έως ότου έχετε συγκεντρώσει τα εφόδια που αναγράφονται.

2. Προετοιμαστείτε να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγά σας

- Αφαιρέστε τον πλαστικό δίσκο από το κουτί και ελέγξτε την ημερομηνία λήξης. Μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.
- Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) για 30 λεπτά πριν κάνετε την ένεση. **Μην** θερμάνετε την προγεμισμένη σύριγγα με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Για παράδειγμα, **μην** θερμάνετε σε φούρνο μικροκυμάτων ή σε ζεστό νερό, ή κοντά σε άλλες πηγές θερμότητας.
- Αφαιρέστε την προγεμισμένη σύριγγα από το δίσκο κρατώντας το σώμα της σύριγγας.

Μην αφαιρέσετε το έμβολο.

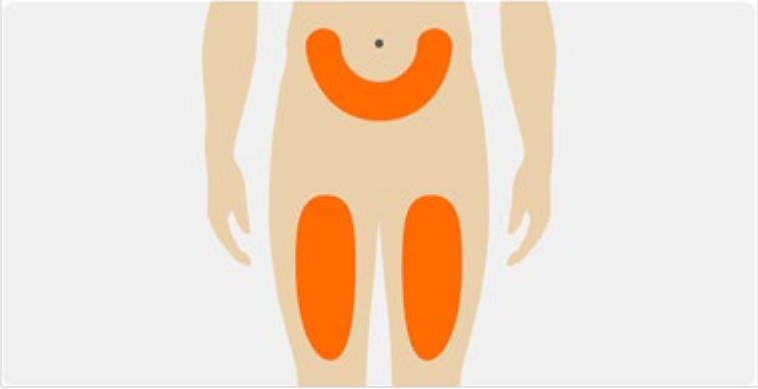
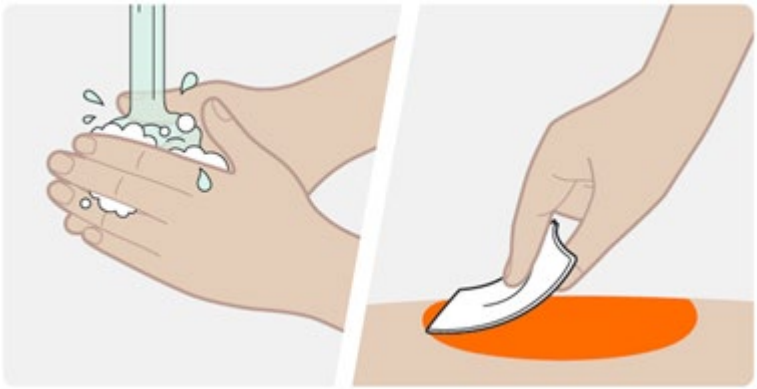
3. Ελέγξτε το φάρμακο μέσα στην προγεμισμένη σύριγγα



Κοιτάξτε στην περιοχή επιθεώρησης για να ελέγξετε ότι το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο ως υποκίτρινο. Είναι φυσιολογικό να δείτε φυσαλίδες αέρα στο διάλυμα. Δεν χρειάζεται να κάνετε κάτι γι' αυτό.

Μην χρησιμοποιήσετε εάν το διάλυμα μοιάζει θολό, αποχρωματισμένο, ή έχει σωματίδια.

Εάν το διάλυμα μοιάζει θολό, αποχρωματισμένο, ή έχει σωματίδια, πετάξτε την

	<p>προγεμισμένη σύριγγα σε περιέκτη με αντοχή στη διάτρηση (για αιχμηρά αντικείμενα) και χρησιμοποιήστε μια νέα προγεμισμένη σύριγγα.</p>
<p>4. Επιλέξτε τη θέση ένεσης</p>	
	<p>Επιλέξτε μια θέση ένεσης πάνω στην κοιλιά σας ή στο μπροστινό μέρος του μηρού σας.</p> <p>Η θέση ένεσης μπορεί επίσης να είναι άνω εξωτερικό μέρος του βραχίονα εάν το Tegsedi χορηγείται από έναν παροχέα φροντίδας.</p> <p>Μην ενίετε σε απόσταση μικρότερη των 3 εκ. γύρω από τον αφαλό σας.</p> <p>Μην ενίετε στην ίδια θέση κάθε φορά.</p> <p>Μην ενίετε σε σημείο δέρματος που είναι μωλωπισμένο, ευαίσθητο, ερυθρό ή σκληρό.</p> <p>Μην ενίετε σε δέρμα με δερματοστιξία, ουλές ή κατεστραμμένο δέρμα.</p> <p>Μην ενίετε μέσω ρουχισμού.</p>
<p>5. Καθαρίστε τη θέση ένεσης</p>	
	<p>Πλύνετε τα χέρια σας με νερό και σαπούνι.</p> <p>Καθαρίστε τη θέση ένεσης με ένα μαντηλάκι αλκοόλης κάνοντας κυκλική κίνηση. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει στον αέρα.</p> <p>Μην αγγίζετε ξανά την περιοχή προτού κάνετε την ένεση.</p>

ΕΝΕΣΗ

6. Αφαιρέστε το κάλυμμα βελόνας



Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα από το σώμα, με τη βελόνα στραμμένη μακριά από εσάς.

Αφαιρέστε το κάλυμμα βελόνας απλά τραβώντας το. Μην το περιστρέφετε.

Μπορεί να δείτε μια σταγόνα υγρού στο άκρο της βελόνας. Αυτό είναι φυσιολογικό.

Κρατήστε τα χέρια σας μακριά από το έμβολο ώστε να αποφύγετε να πιέσετε το έμβολο προτού είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.

Μην αφαιρείτε το κάλυμμα βελόνας μέχρι την τελευταία στιγμή πριν κάνετε την ένεση.

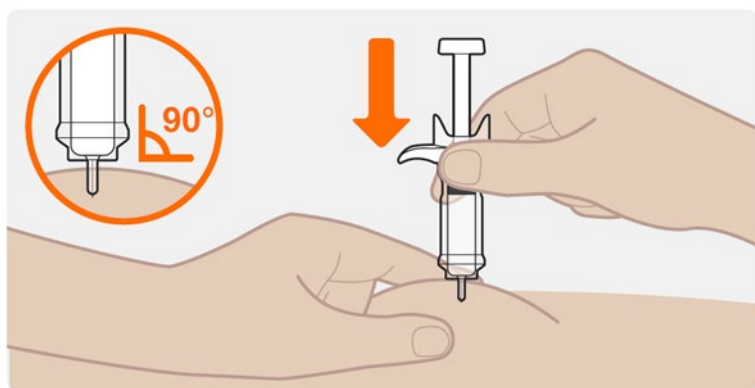
Μην βγάλετε το κάλυμμα ενόσω κρατάτε την προγεμισμένη σύριγγα από το έμβολο. Να κρατάτε πάντα από το σώμα της σύριγγας.

Μην αφήσετε τη βελόνα να ακουμπήσει οποιαδήποτε επιφάνεια.

Μην αφαιρείτε τυχόν φυσαλίδες αέρα την προγεμισμένη σύριγγα.

Μην βάλετε ξανά το κάλυμμα βελόνας στην προγεμισμένη σύριγγα.

7. Εισαγάγετε τη βελόνα



Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα στο ένα χέρι.

Κρατήστε το δέρμα γύρω από τη θέση ένεσης όπως σας υπέδειξε ο δικός σας επαγγελματία υγείας. Θα πρέπει είτε να ανασηκώσετε το δέρμα στο σημείο ένεσης ή να κάνετε την ένεση χωρίς να ανασηκώσετε το δέρμα.

Εισαγάγετε αργά τη βελόνα μέσα στην επιλεγμένη θέση ένεσης υπό γωνία 90° μέχρι να εισαχθεί πλήρως.

Μην κρατάτε την προγεμισμένη σύριγγα από το έμβολο ή μην πιέζετε το έμβολο προκειμένου να εισαχθεί η βελόνα.

8. Ξεκινήστε την ένεση



Αργά και σταθερά πιέστε τελείως το έμβολο μέχρι να ενεθεί το φάρμακο. Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα παραμένει πλήρως εντός της θέσης ένεσης ενόσω ενίετε το φάρμακο.

Είναι σημαντικό να πιέσετε τελείως το έμβολο.

Η προγεμισμένη σύριγγά σας ενδέχεται να κάνει ένα «κλικ» καθώς πιέζετε το έμβολο προς τα κάτω. Αυτό είναι φυσιολογικό. Αυτό **δεν** σημαίνει ότι η ένεση έχει ολοκληρωθεί.

Το έμβολο μπορεί να είναι σκληρό προς το τέλος της ένεσης. Μπορεί να χρειαστεί να πιέσετε λίγο πιο δυνατά το έμβολο ώστε να βεβαιωθείτε ότι το έχετε πιέσει μέχρι τέλους.

Μην αφήνετε το έμβολο.

9. Πιέστε το έμβολο προς τα κάτω

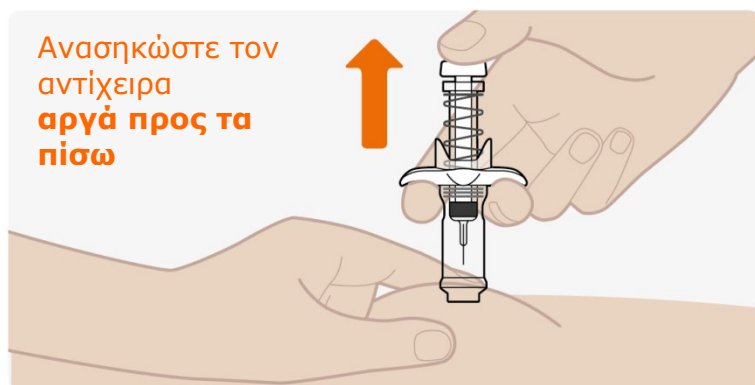


Πιέστε σταθερά το έμβολο στο τέλος της ένεσης. Κρατήστε το έμβολο τελείως πατημένο και περιμένετε για **5 δευτερόλεπτα**. Εάν αφήσετε το έμβολο πολύ νωρίς, μπορεί να χάσετε μέρος του φαρμάκου.

Το έμβολο θα ξεκινήσει να ανασηκώνεται αυτομάτως, γεγονός που σημαίνει ότι το έμβολο έχει πιεστεί τελείως προς τα κάτω.

Πιέστε ξανά προς τα κάτω εάν το έμβολο δεν ξεκινήσει να ανασηκώνεται αυτομάτως.

10. Ολοκληρώστε την ένεση



Ανασηκώστε αργά το έμβολο και αφήστε το ελατήριο ασφαλείας να ωθήσει το έμβολο αυτομάτως προς τα επάνω.

Η βελόνα θα πρέπει τώρα να έχει αποσυρθεί με ασφάλεια εντός της προγεμισμένης σύριγγας, και το ελατήριο του μηχανισμού ασφαλείας να είναι ορατό στο εξωτερικό του εμβόλου.

Όταν το έμβολο σταματήσει, η ένεσή σας έχει ολοκληρωθεί.

Εάν το έμβολο δεν ανασηκωθεί αυτομάτως όταν απελευθερώνετε την πίεση, αυτό σημαίνει ότι το ελατήριο ασφαλείας δεν ενεργοποιήθηκε και θα πρέπει να πιέσετε ξανά το έμβολο αλλά πιο δυνατά.

Μην πιέζετε το έμβολο προς τα επάνω με το χέρι. Ανασηκώστε ολόκληρη την προγεμισμένη σύριγγα σε ευθεία γραμμή.

Μην προσπαθήσετε να αντικαταστήσετε το κάλυμμα πάνω στην αποσυρμένη βελόνα.

Μην τρίβετε τη θέση ένεσης.

ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΚΑΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη σύριγγα



Τοποθετήστε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη σύριγγα μέσα σε περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα αμέσως μετά τη χρήση. Μην απορρίπτετε την προγεμισμένη σύριγγα στα σκουπίδια σας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Tegsedi από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας, ή πηγαίνετε αμέσως σε τμήμα επειγόντων περιστατικών ενός νοσοκομείου, ακόμα κι αν δεν έχετε κανένα σύμπτωμα.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Tegsedi

Εάν παραλείψατε τη δόση σας του Tegsedī, τότε θα πρέπει να λάβετε την επόμενη δόση το συντομότερο δυνατόν, εκτός εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι εντός δύο ημερών, οπότε σε αυτή την περίπτωση η δόση που παραλείφθηκε θα πρέπει να παρακαμφθεί και η επόμενη δόση να χορηγηθεί κατά τον προγραμματισμένο χρόνο.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tegsedī

Μη διακόπτετε τη χρησιμοποίηση του Tegsedī εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tegsedī και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας:

- Συμπτώματα τα οποία ενδέχεται να υποδεικνύουν σπειραματονεφρίτιδα, (όπου οι νεφροί σας δεν λειτουργούν σωστά), όπως αφρός στα ούρα, ούρα χρώματος ροζ ή καφέ, αίμα στα ούρα, ή μικρότερη παραγωγή ούρων από το συνηθισμένο.
- Συμπτώματα τα οποία ενδέχεται να υποδεικνύουν θρομβοπενία (όπου το αίμα δεν πήζει), όπως ανεξήγητος μωλωπισμός ή εξάνθημα με μικρές ερυθρές κηλίδες στο δέρμα (ονομάζεται πετέχια), αιμορραγία από αμυχές στο δέρμα η οποία δεν σταματά ή διαρρέει, αιμορραγία από τα ούλα ή τη μύτη, αίμα στα ούρα ή στα κόπρανα, ή αιμορραγία στο λευκό των ματιών σας.

Αναζητήστε αμέσως βοήθεια εάν έχετε δυσκαμψία στον αυχένα ή ασυνήθιστη και έντονη κεφαλαλγία επειδή αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να προκαλούνται από αιμορραγία στον εγκέφαλο.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μείωση στα ερυθρά αιμοσφαίρια γεγονός που μπορεί να κάνει το δέρμα ωχρο και να προκαλέσει αδυναμία ή δύσπνοια (αναιμία)
- Κεφαλαλγία
- Έμετος, ή ναυτία
- Αύξηση στη θερμοκρασία του σώματος
- Αίσθηση ψυχρού (ρίγη)
- Πόνος, ερυθρότητα, κνησμός ή μωλωπισμός στη θέση ένεσης
- Διόγκωση των αστραγάλων, των ποδιών ή των δακτύλων (περιφερικό οίδημα)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αύξηση στον αριθμό των λευκοκυττάρων που ονομάζονται ηωσινόφιλα στο αίμα σας (ηωσινοφιλία)
- Μειωμένη όρεξη
- Λιποθυμική τάση ή ζάλη, ιδιαίτερα όταν σηκώνεστε όρθιοι (χαμηλή αρτηριακή πίεση, υπόταση)
- Μωλωπισμός
- Συλλογή αίματος εντός των ιστών, που μπορεί να μοιάζει με έντονο μωλωπισμό

- (αιμάτωμα)
- Κνησμός
 - Εξάνθημα
 - Νεφρική βλάβη που οδηγεί σε πτωχή νεφρική λειτουργία ή νεφρική ανεπάρκεια
 - Μεταβολές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και ούρων (αυτό μπορεί να υποδεικνύει λοίμωξη ή ηπατική ή νεφρική βλάβη)
 - Γριπώδη συμπτώματα, όπως υψηλή θερμοκρασία, άλγος και ρίγη (ασθένεια τύπου γρίπης)
 - Διόγκωση στη θέση ένεσης ή αποχρωματισμός του δέρματος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Αλλεργική αντίδραση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V*. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tegsedī

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στο δίσκο και στην προγεμισμένη σύριγγα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Το ιντερσένη μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου για έως και 6 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Εάν είναι εκτός ψυγείου και δεν χρησιμοποιηθεί εντός 6 εβδομάδων τότε το φάρμακο αυτό θα πρέπει να απορριφθεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το περιεχόμενο είναι θολό ή περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tegsedī

- Η δραστική ουσία είναι η ιντερσένη.
- Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 284 mg ιντερσένης.
- Τα άλλα συστατικά είναι ενέσιμο ύδωρ, υδροξείδιο νατρίου, και υδροχλωρικό οξύ.

Εμφάνιση του Tegsedī και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tegsedī είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο ενέσιμο διάλυμα (pH 7,5 - 8,8) σε

μια προγεμισμένη σύριγγα.

Το Tegsedi είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες είτε 1 είτε 4 προγεμισμένων συρίγγων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Akcea Therapeutics Ireland Ltd
Regus House,
Harcourt Centre, Harcourt Road
Dublin 2, Ιρλανδίας

Παρασκευαστής
ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Wien
Αυστρία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>